UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE REIMS

Année 1970

N° 20

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LOUIS Raymond

né le 22 mars 1937 à FRESNOIS (Meurthe et Moselle)

présentée et soutenue publiquement le 15 OCT. 1970 1970

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DES ASPECTS CYTO-LOGIQUES, BIOCHIMIQUES ET ÉVOLUTIFS DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Président M.H. GEOFFROY, Professeur

UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 20

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LOUIS Raymond

né le 22 mars 1937 à FRESNOIS (Meurthe et Moselle)

présentée et soutenue publiquement le 15 OCT. 1970 1970

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DES ASPECTS CYTO-LOGIQUES, BIOCHIMIQUES ET ÉVOLUTIFS DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Président M.H. GEOFFROY, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l' Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS . . . . . M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS . . . . . M. L. VILDE

Professeurs honoraires : MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactério-Viro-Parasito.
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT	Chimie organique
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
N	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN ?	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie-Embryologie

.../...

.../...

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET . . . . . Anatomie pathologique
R. NATAF . . . . . Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA . . . . . Biochimie medicale
H. CHOISY . . . . . Pharmacologie
R. DOURIS . . . . . Physique
J. DUCHENNE . . . . . Microbiologie
P. GAUGE . . . . . Physiologie
Y. GERARD . . . . . Chirurgie-générale
G. PETIT-MAIRE . . . . . Hygiène, Médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER . . . . . Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET . . . . . Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS . . . . . Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. J. ADNET . . . . . Anatomie pathologique
A. BAJOLET . . . . . Cardiologie
J. BOY . . . . . Hématologie
A. CATTAN . . . . . Cancérologie
J. CLAUDE . . . . . Toxicologie
R. COFFIN . . . . . Pédiatrie

.../...

.../...

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (Suite)

MM.

	P. COUDOUX	Médecine générale
	M. DUFOUR	Médecine générale
	J. GOUGEON	Médecine générale
	F. GUYOT	Neuro-Chirurgie
	M. HARDEL	Cardiologie
	G. LEDOUBLE	Chimie minérale
	L. LEUTENEGGER	Médecine générale
	J. MORICE	Neuro-Psychiatrie
Mlle	L. OLIVIER	Pharmacie galénique
MM.	S. PAROT	Physiologie
	G. PASCALIS	Neuro-Psychiatrie
	F. PENNAFORTE	Pédiatrie
	M. RANDOUX	Chimie biologique
Mlle	J. RENDOING	Anesthésiologie
MM.	J. RIVES	Chirurgie-générale
	M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté . . . . . M. R. DOHAIN

Bibliothécaire . . . . . Mme J. PITHOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0026

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur H. GEOFFROY

Professeur titulaire de la chaire de PATHOLOGIE MEDICALE

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur LEUTENEGGER

Maitre de Conférences agrégé de Médecine Générale

Qui nous a guidé dans le choix et dans la réalisation de notre sujet de these.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a reservé dans son service et l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur T. CAULET
Professeur à titre personnel d'anatomie pathologique

Qui nous a fait l'honneur de juger cette thèse.

Avec l'expression de nos sentiments reconnaissants.

Monsieur le Professeur M. RANDOUX
Maitre de conférences agrégé de chimie biologique

Pour l'interêt qu'il a bien voulu nous porter en acceptant de juger notre thèse.

En temoignage de notre reconnaissance.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX - PARENTS

A MA SOEUR

A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

CONTRIBUTIONS A L'ETUDE DES ASPECTS CYTOLOGIQUES,

BIOCHIMIQUES ET EVOLUTIFS DE LA MALADIE DE W A L D E N S T R Ö M

-:-:-:-:-:-:-:-:-

P L A N

INTRODUCTION

Ière PARTIE

DEFINITION DE LA MALADIE

A) Critères biochimiques

1° - Les techniques
2° - Les protéines plasmatiques normales
3° - Les dysprotéinemies
4° - La maladie de Waldenström au sein des dysprotéinémies

B) Critères histopathologiques et hématologiques

1° - L'infiltration médullaire
a) aspect habituellement rencontré
b) autres aspects
c) rapports entre la prolifération cellulaire et la macroglobulinémie
d) étude histopathologique au niveau d'autres organes
2° - Le sang périphérique
3° - Etude cytogénétique

C) Aspects nosologiques et diagnostiques

1° - Macroglobulinémies symptomatiques
2° - Diagnostic différentiel et limites
- Maladie de Waldenström et maladie de Kahler
- Maladie de Waldenström et leucémie lymphoïde chronique
- Maladie de Waldenström et maladie des chaînes lourdes
3° - Association maladie de Waldenström et cancers.

.../...

2ème PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

A) Les observations

- Observation n° I : Mme FIE.
- Observation n° 2 : M. VIL
- Observation n° 3 : M. BOR.

B) Commentaires

I - Etiologie clinique

II - Signes cliniques

a) symptômes révélateurs

b) autres manifestations et complications

c) examen clinique

III - Signes biologiques

IV - Modalités évolutives

V - Pronostic

VI - Problèmes thérapeutiques

a) traitement de fond de la maladie et indications

b) traitements symptomatiques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

DEFINITION & LIMITS

Elles comprennent en particulier des glycoprotéines.

- les beta globulines : I2 % soit 8 à 9 g/l, faites de glycoprotéines et de lipoprotéines ;

- les gamma globulines : I5 à 20 %, soit I2 à I3 g/l en zône très etalée, etant donnée la variabilite de la vitesse de migration des protéines de ce groupe.

- L'ultra-centrifugation consiste en une séparation des constituants protidiques d'après leur poids moléculaire par sédimentation : on obtient un coefficient de sédimentation qui augmente avec le poids moléculaire, mais qui dépend aussi de la forme des proteines. Ce coefficient est exprimé en unité Svedberg. Sur un sérum normal, l'ultra-centrifugation sépare trois parties principales :

- la première de coefficient 4,2 à 4,5 U. Svedberg correspond à l'albumine au P.M. 60 000 ;

- la seconde de coefficient 6,5 à 7,8 U. Svedberg, de P.M. allant de I50 000 à 500 000 correspond aux globulines ;

- la troisième de coefficient S I4 à S 20, de P.M. I 000 000, ne représente que 4 % des protéines totales et constitue les macroglobulines.

- L'immuno-electrophorèse de Grabar et Williams

Elle procède en deux temps consistant d'abord en une séparation électrophorétique du sérum de part et d'autre du reservoir de depart, puis à une réaction antigène-anticorps au sein de la gelose ; les antigènes etant les protéines humaines, et les anticorps provenant du sérum d'un animal immunisé par le sérum humain.

Cette analyse reposant sur la mobilité électrophorétique et la structure antigénique des protéines, est qualitative mais il est possible d'apprecier la quantité d'une protéine par rapport à celle d'un serum témoin.

Il existe aussi une methode de dosage spécifique des protéines par immuno-diffusion radiaire simple de Mancini.

Les resultats obtenus pour les immunoglobulines sont les suivants :

Nomenclature	Anciennement	Poids Moléculaire	Coefficient de Sédimentation	Concentration Serique en g/l
IgG ou γ G	γ 7 S	I55 000	7 S	9 à I2
IgA ou γ A	β2 A, γ I A	I60 000 à 500 000	7 S 9 S II S	I à I,8
IgM ou γ M	β2 M	I 000 000	I9 S	0,4 à I
IgD ou γ D			7 S	$<$ 0, 3

ETUDE BIOCHIMIQUE - OBSERVATION N° 2 - M. VIL.

3° - Les dysprotéinémies :

La dysprotéinemie est la rupture de l'équilibre qui existe normalement entre les taux des différentes variétés de protéines du plasma, qu'il s'agisse de l'albumine ou des globulines.

Cependant, ce terme est le plus souvent employé pour les anomalies des globulines d'où cet autre terme plus valable de dysglobulinémie.

La rupture d'équilibre se fait dans le sens soit d'une hyperglobulinémie, soit d'une hypo ou agamma globulinemie.

Le déficit en immunoglobulines peut être le fait d'une carence protéique globale :

- acquise au cours d'une hémopathie maligne (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Hodgkin) ;
- congénitale, reflet d'un désordre génétique.

Les hyperglobulinemies comprennent deux groupes :

- les hyperglobulinemies réactionnelles.

Elles s'observent au cours d'affections très diverses

. parasitaires ;
. virales (mononucleose infectieuse, hepatite virale);
. microbiennes (brucellose chronique, certaines endocardites) ;
. mais surtout les collagénoses et la cirrhose du foie.

Cependant, elles interessent tous les constituants globuliniques du plasma et leur synthèse resulte d'une sécrétion cellulaire polyclonale. De plus, elles disparaissent en même temps que l'affection causale.

- Il en est tout autrement pour les dysglobulinémies sélectives dont fait partie la maladie de Waldenström.

Elles se caractérisent par la présence dans le plasma d'une protéine en excès associée comme nous allons le voir à une prolifération cellulaire systématisée lymphoïde ou plasmocytaire. La dysglobulinemie est donc ici monoclonale. Enfin, c'est une affection primitive.

La proteine en cause a aussi été appelée "para-protéine" car à l'origine, on s'est demandé s'il s'agissait d'une globuline anormale alors qu'actuellement, on pense que ce n 'est qu'une hypersécretion d'une protéine existant déjà dans le plasma d'un sujet sain.

La majorité des dysglobulinemies est representée par la maladie de Kahler et la maladie de Waldenström, mais la fréquence de cette dernière est trois fois plus faible que celle du myélome multiple.

Il existe aussi des para-protéinémies plus rares encore :
- la maladie des chaînes lourdes, très rare ;
- dysglobulinémies "essentielles", cas limites de Kahler et de Waldenström ;
- au cours de la leucémie lymphoïde chronique, de certains lymphosarcomes et de l'amylose.

4° - La maladie de Waldenström au sein des dysglobulinémies

Elle se caractérise par les resultats suivants aux différentes techniques :

- Electrophorèse :

Cet examen montre une bande mince se traduisant sur le tracé photométrique, par un pic anormal à base étroite dans la région des béta 2 globulines.

Conséquences :

- la teneur en para-protéine oscille en général entre 50 et 60 % ;

- il existe souvent une baisse de l'albumine mais de façon moderée ;

- le rapport albumine/globulines est inversé ;

- le taux des protides totaux est en général augmenté, supérieur à 80 g pour mille ; mais ce n'est pas necessaire, tout dépend du stade evolutif de la maladie.

- Électrophorese sur gel d'amidon :

Cette électrophorèse montre que la para-protéine ne diffuse pas, restant dans la fente de déposition.

Nous voyons que ces résultats sont importants pour le diagnostic, mais n'ont qu'une valeur d'orientation.

- Immuno-électrophorèse :

En utilisant des immun-sérums specifiques anti IgM, cette technique montre un trait de précipitation épais, situé près du reservoir central. Elle met en evidence l'immunoglobuline en cause, c'est-à-dire l'IgM, ou macroglobuline.

Le taux des autres immunoglobulines IgG, IgA, est diminué mais ce n'est pas constant. L'immuno-électrophorèse a donc une valeur d'identification.

- Ultra-centrifugation :

Celle-ci apporte des renseignements plus précis, en particulier quantitatifs. En principe elle met en évidence un constituant lourd, supérieur à II S et qui represente au moins IO % des proteines seriques à une dilution elevée (OLMER, Bibliog. 29). Mais il faut tenir compte là aussi du stade évolutif de la maladie et des donnees histologiques.

Cette technique a surtout une portee scientifique et n'est utilisee qu'en laboratoire specialisé

En conclusion, l'électro et l'immuno-électrophorese suffisent en clinique courante pour affirmer le diagnostic chimique de la maladi de Waldenström.

B - CRITERES HISTOLOGIQUES ET HEMATOLOGIQUES

Maladie de WALDENSTROM, hémopathie maligne

Le deuxième aspect fondamental de la maladie de Waldenström est l'infiltration médullaire caractéristique.

Du point de vue hématologique, la maladie de Waldenström est caractérisée par une anémie.

I° - L'infiltration médullaire :

L'association de l'infiltration médullaire et de la macroglobulinèmie définissant la maladie implique, lorsqu'on est en présence d'un de ces résultats de rechercher l'autre ; d'un autre côté les corrélations qui existent certainement entre les deux ont suscité de nombreuses recherches. Les problèmes posés, en particulier parallélisme de la quantité de macroglobulines et importance de l'infiltration d'une part, sécrétion de la macroglobuline d'autre part, ne sont pas entièrement résolus.

a) Aspect habituellement rencontré :

Le processus prolifératif est constant mais pas toujours facile à retrouver. Par exemple, une ponction sternale qui n'intéresse qu'une infime portion de moelle osseuse pourra être insuffisante, d'où l'intérêt d'examens répétés à des endroits différents, en particulier biopsie au niveau de la crête iliaque. De plus, intervient la diffusion qui peut n'exister qu'en îlôts, ou n'être qu'à un stade primaire.

L'aspect cytologique est celui d'une prolifération de cellules mononucléées :
- le plus fréquemment, ce sont des lymphocytes à densité variable mais non massive, dans une moelle peu riche ou normale. Cette infiltration lymphoïde est caractérisée par son polymorphisme : diversité des lymphocytes dont les noyaux sont de maturité variable et les cytoplasmes de taille différente.

BIOPSIE DE MOELLE OSSEUSE

INFILTRATION LYMPHOPLASMOCYTAIRE - OBS. N° 2 - M. VIL

- le plus souvent, ce sont de petits lymphocytes au cytoplasme peu abondant. Des auteurs ont pu distinguer des nuances permettant de les individualiser et les ont appelés cellules lympho-réticulaires (de ROHR, Bibliog.52) ; dans ce sens, BRAUSTEINER (Bibliog. 4) decrit la presence de cellules possedant des structures ergastoplasmiques qu'il considère comme caractéristiques de la maladie de Waldenström.

En tout cas, la coloration au P.A.S. montre du matériel P. A. S. + dans les vacuoles cytoplasmiques, et on trouve avec une plus grande frequence que dans les autres dysglobulinémies des inclusions intranucléaires dont certaines sont P.A.S. +, ce qui traduit sans doute la richesse en sucre de la macroglobuline.

- A côté, on trouve en quantité moindre d'autres éléments qui sont des plasmocytes et des cellules intermédiaires. Les plasmocytes sont d'aspect normal mais leur nombre est légèrement augmenté par rapport à une moelle normale. Les cellules intermédiaires sont des cellules jeunes dont le noyau a la structure d'éléments lymphoïdes, dont le cytoplasme basophile, parfois vacuolaire, évoque un aspect plasmocytoïde, d'où leur appellation de cellules lymphoplasmocytaires.

Pour BESSIS (Bibliog.2), elles seraient des plasmoblastes et representeraient un faible pourcentage de cellules médullaires.

- Il peut exister aussi une mastocytose, voire une histiocytose, et une densification du reseau de réticuline mais de moindre valeur diagnostique que l'association de la plasmocytose.

b) Autres aspects :

Cependant, il existe des macroglobulinémies à moelle identique à celle d'une leucémie lymphoïde chronique, c'est le cas d'une de nos observations (obs. n° 5).

" Une infiltration lymphoïde importante ou massive est habituelle dans les leucoses lymphoïdes chroniques. Des nuances permettent parfois de reconnaître les cellules lympho-réticulaires mêlées à quelques plasmocytes d'une maladie de Waldenström". (LUMATORE R. Bibliog. 28).

Il peut exister des macroglobulinémies avec plasmocytose seule, mais il faut les classer comme maladie de Kahler.

c) Rapports entre la prolifération cellulaire et la macroglobulinémie :

L'étude au microscope électronique a apporté beaucoup dans le sens d'une sécretion de la macroglobuline par les éléments de l'infiltration médullaire : on a observé de grands lymphocytes et des plasmocytes avec vacuoles intranucléaires ou intracytoplasmatiques, les vacuoles nucléaires semblant se déverser dans le cytoplasme.

Une autre etude en immunofluorescence avec un serum anti IgM globulines a demontré que les lymphocytes pouvaient synthetiser des macroglobulines.

Plusieurs auteurs abondent dans le sens de cette théorie secrétoire : BRITTIN (Bibliog. 5) affirme l'existence d'inclusions nucléaires qui sont des elaborations glycoprotéiniques du noyau, de même nature que les globulines trouvées à l'immuno-électrophorèse.

Il pourrait y avoir collabboration de plusieurs cellules dans la sécrétion des protéines anormales, par exemple lymphocyte, plasmocyte et cellule réticulaire (BESSIS, Bibliog.2).

d) Etude histopathologique au niveau d'autres organes :
- sur les ganglions, lorsqu'il existe des adenopathies, on décèle une infiltration lymphocytaire du même type qu'au niveau de la moelle osseuse.

- Au niveau de la rate, frequence d'une plasmocytose.
- La biopsie hépatique peut mettre en évidence une infiltration lymphocytaire périportale, responsable possible de l'hépatomégalie.
- L'existence de la prolifération a encore été retrouvée sur d'autres organes : reins, poumons, tissu cutané ....

2°- Le sang périphérique :

Son etude comporte un critère negatif important pour le diagnostic. Il n'existe pas, au contraire de la moelle osseuse, d'anomalie caractéristique de la macroglobulinémie.

Cependant, il existe des modifications :
- la plus importante est l'anémie presque constante. Mais elle est variable en importance, et peut être de différentes sortes. Le stade de la maladie ou l'existence d'hémorragies interviennent. Mais, fait remarquable, elle est réfractaire à tous les traitements.
- les hématies s'empilent en rouleaux.
- c'est souvent une anémie normochrome avec un taux de réticulocytes bas. Elle peut être hypochrome s'il existe des hémorragies, rarement hyperchrome, parfois hémolytique.
- notons l'existence d'anémie par hémodilution intéressante à connaitre pour le traitement qui consistera alors en plasmaphérèses plutôt qu'en transfusions.
- peu de changement en ce qui concerne le leucogramme : leucocytose moderée, mais souvent leucopénie ; inversion de la formule avec lymphocytose.
- thrombopenie frequente, pouvant s'expliquer par la prolifération qui envahit la moelle osseuse et amenuise les lignées.
- à noter aussi l'existence de purpura dont le mecanisme peut être plus complexe, dépendant de l'altération des capillaires par la globuline et la viscosité sanguine élevée.

3°- Etude cytogénétique :

Elle a pu mettre en évidence un chromosome supplémentaire . Mais cette anomalie n'est pas toujours retrouvée.

C - ASPECTS NOSOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES

1° - Macroglobulinemies symptomatiques

L'etude de la dysglobulinemie seule ne doit plus être envisagee ; il faut ainsi l'ecarter en tant que symptôme tel que nous le rencontrons par exemple au cours d'une cirrhose hepatique (bloc béta-gamma à l'electrophorèse).

2° - Diagnostic differentiel et limites

La veritable discussion n'a lieu que devant une insuffisance de l'un des deux caractères fondamentaux définissant la maladie, pic d'Igm globuline et infiltration lymphoïde typique.

Le diagnostic différentiel n'est en fait concerné que pour trois sortes d'affections : la maladie de Kahler, la leucémie lymphoïde chronique et la maladie des chaînes lourdes. Des cas limites existent, certains ont même parlé de transition par exemple entre la maladie de Kahler et la maladie de Waldenström.

Disons que le problème se pose rarement, les observations sont exceptionnelles. Cependant l'intérêt suscité est très important du point de vue de la classification de la maladie de Waldenström et de ses rapports avec ces maladies.

Maladie de Waldenström et maladie de Kahler

Le myélome se distingue de la maladie de Waldenström par une immunoglobuline pathologique différente IgG, IgA ou IgD et une infiltration médullaire caractérisée par une plasmocytose monomorphe. De plus la clinique est toute autre, dominée par les signes osseux (osteolyse) et renaux.

Cependant, il est des cas moins tranchés, mais repétons-le, rares :

- maladie de Waldenström avec des alterations osseuses limitées ;
- myelome avec macroglobulinémie.

Maladie de Waldenström et leucémie lymphoïde chronique

L'hyperlymphocytose sanguine qui caractérise la leucémie est exceptionnellement importante dans la maladie de Waldenström. Il est vrai qu'il existe la forme aleucémique mais l'immuno-électrophorèse, systématiquement demandée, fera la distinction.

Dans un grand nombre de cas de lymphose chronique, les immunoglobulines sont modifiées. C'est le plus souvent une hypogammaglobulinemie mais il peut exister une dysglobulinémie de type IgG ou IgA.

Quant à l'infiltration médullaire elle est en général pour la leucémie, monomorphe, faite de petits lymphocytes. Cependant, c'est ici qu'intervient la discussion.

L'infiltration lymphoïde de la maladie de Waldenström peut apparaître relativement monomorphe comme il est vrai que certaines leucémies lyphoïdes chroniques peuvent se présenter avec une infiltration lymphoïde polymorphe.

Il faut dans ce cas tenir compte en plus de l'électrophorèse du contexte clinique et biologique.

La maladie des chaînes lourdes (maladie de FRANKLIN, Pibliog. I3)

Cette affection est rare, mais peut se manifester cliniquement de la même manière que la maladie de Waldenström avec aussi des infiltrats lymphoïdes

Du point de vue biologique, c'est une dyglobulinémie monoclonale dont le pic d'immunoglobuline a la même mobilité électrophorétique dans le sérum et les urines, et n'est constitué que par un fragment Fc des chaînes lourdes des IgG globulines.

3°- Association maladie de Waldenström et cancers

Les cancers sont divers, viscéraux ou cutanés. La proportion serait de IO % donc nettement plus élevée que le pourcentage rencontré ordinairement dans la population. Mais même en considérant que la maladie est une affection du sujet âgé, cette fréquence semble supérieure à celle observée habituellement dans cette tranche de population.

Il y a par conséquent association de processus malins comme cela se voit pour d'autres cancers ; par exemple, le pourcentage est identique pour les leucémies lymphoïdes chroniques. Ceci nous fait penser à un déficit immunitaire du même ordre, car l'augmentation de la paraprotéine dans la maladie de Waldenström coexiste avec un déficit des autres immunoglobulines. La conséquence serait l'apparition plus facile de cancers chez ces malades aux moyens de défense amoindris.

Mais une relation directe entre cancer et macroglobulinémie n'est guère envisageable. Enfin, la notion de chronologie entre la dysglobulinémie et la cancer n'est pas définie.

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A - LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Madame FRE., âgeede 80 ans, est hospitalisee le 27 mai I969, pour complement de bilan à la suite d'une immuno-électrophorèse plasmatique pratiquée le I4 mai et qui a mis en evidence un arc IgM.

Cette malade etait particulièrement suivie par son mèdecin depuis décembre I968, époque à laquelle elle avait prsente un épisode grippal avec une altération de l'etat général qui persistera.

On note aussi dans ses antecédents une anémie inexpliquée en I964, élément très important comme nous le verrons quant au début et à l'évolution de l'affection.

Les autres antécédents de cette malade sont :
- un zona intercostal en I967 ;
- en I93I, une cholécystite aiguë nécessitant une cholècystectomie ;
- une colique néphrétique du côte droit ;
- gynécologiques : quatre enfants et un avortement spontané.

Histoire clinique :

Fin décembre I968, la malade présente donc un syndrome grippal avec courbatures et arthralgies, toux et expectoration.

Il existe une altération de l'état général :
- amaigrissement de 5 kg. ;
- fèbricule ;
- asthenie intense ;
- mais pas d'anorexie.

Elle présente aussi un oedème bilatéral des membres inférieurs, rouge, violacé, douloureux, permanent mais augmentant le soir.

Les examens complementaires alors demandés objectivent :

- une vitesse de sedimentation (VS) à 78-II2-I50 ;
- une numeration formule sanguine :
  - . GR. : 3 9I0 000
  - . GB. : 7 000
  - Neutrophiles : 52 %
  - Eosinophiles : I0 %
  - Monocytes : 6 %
  - Lymphocytes : 32 %
- une hypocholesterolémie à : I,60 g/l ;
- une urée sanguine à : 0,60 g/l ;
- une glycémie à : 0,92 g/l.

Devant ce tableau avec arthralgies, atteinte de l'état général, vitesse de sédimentation accélerée, le test de Waaler-Rose et le latex-test sont pratiqués, mais ils sont négatifs.

En avril I969 :

- la V.S. est à 98-I24-I56 ;
- la N.F. sanguine donne : 3 700 000 GR
  7 800 GB dont
  38 % de lymphocytes :
- l'indice d'haptoglobine est de 2,55 ;
- examens urinaires :
  - . nombreux cristaux d'oxolate de calcium ;
  - . présence d'abondants urates ;
- tests hepatiques :
  - . Gros : I,2 ml (N $\geqslant$ 2ml) ;
  - . Mac Lagan : 49 U.Vernes (N = 2 à I0 U. V.);
  - . Kunkel Phénol : I9 U. Vernes (N =I5 à 45 U. V.);
  - . Cétavlon : 25 U. Vernes (N = 5 à 20 U. V.).

Enfin,le I4 mai l'immuno-électrophorèse objective une macroglobulinemie.

Examen clinique :

- L'examen cardiaque montre peu de signes. La tension arterielle est à I5-7. Le pouls est à 75. Les bruits du coeur sont réguliers, bien frappés. Il existe un souffle systolique mitro-aortique, d'intensité 3/IOème, irradiant dans l'aisselle. Il n'y a pas de signe d'insuffisance ventriculaire.

- La radiographie pulmonaire est normale avec une silhouette cardiaque sensiblement normale, mais un débord droit toutefois assez marqué.

- Du point de vue rénal on sent un contact lombaire à droite, un peu sensible, mais le rein ne paraît pas très augmenté de volume.

- L'examen neurologique est normal. La malade se plaint cependant de douleurs nocturnes à type de crampes dans les mollets, bilatérales, se calmant à la marche, mais il n'y a pas de claudication intermittente. D'ailleurs, à l'examen, si la peau est fine, sèche, les orteils froids, les pouls pedieux et tibiaux postérieurs sont perçus.

- Il n'existe pas de splenomégalie, mais présence d'une adénopathie susclaviculaire gauche, dure, mobile, et indolore.

- Du point de vue cutané, il existe une calcification sur la face antérieure de la cuisse droite, sous la peau solidaire du quadriceps, mais pas de purpura, et le signe du lacet est négatif.

Au total, cette malade présente :

- peu de signes si ce n'est une forte asthénie et une légère atteinte rénale ;
- une anémie peu accentuée au départ, mais qui semble exister depuis quelque temps.

Nous avons alors complete le bilan :
- anemie à 3 400 000 globules rouges avec taux d'hémoglobine à 8 grammes pour I00 ml et une C.H.I. à 23,5 picogrammes, donc legerement hypochrome ;
- globules blancs 9 000 dont une lymphocytose à 44 % ;
- le taux de plaquettes est normal à 265 000 ;
- le test de Coombs est négatif ;
- la V.S. est toujours accelérée à I06 -I28-I35.

L'électrophorèse sur acetate de cellulose montre un pic de gammaglobulines à 22 gl, alors que le taux de protéines totales est de 70 g/l, celui de l'albumine à 27 g/l le 28 mai I969.

La biopsie de crête iliaque pratiquée le 3 juin I969 est en faveur d'une maladie de Waldenström (voir compte-rendu).

Autres examens :

- Immuno-electrophorèse urinaire : existence d'une protéinurie de Bence Jones ;
- Hyposidéremie à 55 microgrammes pour I00 ml ;
- Caryotype normal ;
- Test de transformation des lymphocytes (TTL) :

Taux de transformation sous l'influence de phytohémagglutinine (PHA) = 58,7 % Témoin = 0 %
Donc : TTL, PHA abaissé.

Evolution et traitement :

- C'est sous l'influence de ce dernier examen qui traduit un déficit des moyens de defense de l'organisme de la malade que nous tenterons un essai de traitement par le DUCTON, à raison d'une injection intramusculaire par jour mais une intolérance se manifeste avec douleur aux points d'injection et hyperthermie le soir.

- En juillet I969, nouveau traitement par le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) à raison de quatre comprimés par jour et associé à du leuco 4 (ADENINE). On observe une baisse de la V.S. et des leucocytes à 6 I00 mais aussi des globules rouges à 3 I00 000. On peut noter encore la régression d'adenopathies axillaires, cependant que persiste un ganglion susclaviculaire gauche.

- Evolution jusqu'en décembre I969 :

Devant son inefficacité, arrêt de ce traitement en novembre. Une amélioration clinique apparaît par la suite. Il ne survient ni purpura, ni hémorragie. Il n'y a pas de splénomegalie. L'hyperglobulinemie gamma persiste. Les protéines totales sont à 72 g/l, mais à l'immuno-electrophorèse on observe une double dysglobulinémie IgM et IgG. En plus, de l'anémie, leucopenie à 3 700 GB, avec :

. Polynucléaires neutrophiles : 46 %
. " eosinophiles : I6 %
. Lymphocytes : 34 %

CONCLUSION :

Cette malade est atteinte d'une maladie de Waldenström, caracterisée par :

- une altération de l'état général ;
- une majoration des effets morbides en intensité et durée lors d'une agression, en l'occurence grippale, expliquée biologiquement par un TTL abaissé ;
- une adenopathie isolée ;
- un diagnostic etabli devant une anemie persistante avec V.S. accélérée ;

- une dysglobulinemie à type de macroglobulinemie associée à une infiltration lymphocytaire ;

- certains examens perturbés comme les tests hépatiques, existence d'une hypocholesterolémie et d'une hyposidérémie ; mais le caryotype est normal ;

- une evolution lente chez une femme âgée surtout si l'on tient compte de la notion d'une anemie en 1964 ;

- l'influence negative des traitements comme si ces malades etaient sensibles aussi aux agressions médicamenteuses.

COMPTE-RENDU HISTO-PATHOLOGIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE :

Dr. HOPFNER - Service Anatomie pathologique CHU-Pr. CAULET

OBS. N° I :

Mme FRE.

Biopsie du 9.06.1969.

Les fragments ont été prelevés au niveau de la crête iliaque.

Il s'agit de fragments osteo-medullaires comportant une corticale osseuse et des lamelles osseuses sensiblement normales. La plupart des espaces medullaires sont infiltrés par une prolifération cellulaire d'aspect monomorphe appartenant à la lignée lymphocytaire, avec présence d'éléments jeunes, presence d'elements d'allure plasmocytoïde ou plasmocytaire bien différenciés. Cette infiltration s'accompagne d'une discrète hyperplasie de la trame reticulinique, il persiste des îlots d'hémopoïèse normaux.

Sur les frottis d'apposition, l'étude cytologique fine montre qu'il s'agit d'éléments lymphocytaires, lymphoblastiques, lymphoplasmocytaires et plasmocytaires bien différenciés. L'étude cytochimique montre la présence, au sein du cytoplasme de certains éléments cellulaires et au sein du noyau, d'inclusions P.A.S. positives. On y retrouve également des éléments hémopoïétiques normaux sans trouble de maturation.

Conclusion : L'aspect morphologique est très évocateur d'une maladie de WALDENSTROM.

Biopsie du 19.06.1969

La biopsie a été effectuée au niveau de la crête iliaque. L'aspect morphologique est sensiblement identique à la biopsie précédente.

OBSERVATION N° 2

Monsieur VIL., âgé de 65 ans, fera l'objet d'hospitalisations successives nous permettant de le suivre particulièrement

I° - Le 7 mai 1968, ce malade est hospitalisé pour la première fois ; il présente un mauvais état général avec dénutrition, insuffisance respiratoire et un état fébrile à 38°.

Ce malade hypotrophique présente une dyspnée, une légère cyanose ; il tousse et crache. A l'auscultation, il existe des râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires. Le thorax est étroit avec une cyphose dorsale prononcée.

Les bruits du coeur sont sourds, mais réguliers ; la tension artérielle est à 15/7 ; le pouls est à 90. Il n'y a pas de signe de défaillance cardiaque droite.

L'examen ne montre pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie. Par contre, existence de petits ganglions inguinaux et axillaires, inégaux entre eux, indolores, roulant sous le doigt.

L'examen neurologique est normal.
Il n'existe pas de signe urinaire.

La biopsie d'un nodule cutané au niveau du coude gauche révèle un angiome caverneux thrombosé ancien sans malignité ni signe d'affection systématisée.

L'examen ostéo-articulaire est négatif.

Biologie :
- la V.S. systématique est de 119-125-150 ;
- Mise en évidence d'une anémie à 3 200 000 hématies ;

- La formule leucocytaire est la suivante :

Globules blancs	: 5 800
Polynucléaires neutrophiles	: 46 %
Polynucléaires éosinophiles	: 6 %
Lymphocytes	: 42 %
Monocytes	: 6 %
C. H. H.	: 26 picogr.
Hématocrite	: 33 %
Plaquettes	: 80 000
Réticulocytes	: 2,4 %

- On élimine le diagnostic de lupus érythémateux ou de polyarthrite rhumatoïde : L.E. test négatif, pas de cellules de Hargraves. Le test au latex et la réaction de Waaler-Rose sont négatifs. Mais on pense à un myélome.

- Le myélogramme révèle une infiltration médullaire à 50 % par de petits lymphocytes normaux, quelques-uns présentant un aspect dystrophique évoquant parfois des plasmocytes.

- Radiographies osseuses : Déminéralisation du squelette mais pas de lyse.

- Electrophorèse plasmatique : Présence d'une nette bande mince migrant avec les gamma-globulines rapides faisant conclure à une dysglobulinémie. Les résultats de cette électrophorèse montrent une protidémie à 75 g/l avec albumine à 28 g/l et gamma 2 globulines à 26,5 g/l.

- Enfin, l'immuno-électrophorèse objective la dysglobuline qui est de type IgM.

Ces résultats réunis nous permettent d'avancer le <u>diagnostic</u> de maladie de Waldenström.

- autres resultats :

Urines : traces d'albumine ;
Immunoelectrophorèse : très leger arc au niveau de l'IgM ;
Hydroxyproline normale ;
Urée sanguine : 0,I2 g/l ;
Glycémie : 0,95 g/l ;
Calcemie : 98 mg/l ;
Cholesterol : I,40 g/l ;
Rapport esterifie/total : 0,7I ;
Les tests de floculation sont perturbés :
Mac Lagan : 40 U.V.
Gros : I,7 ml
Popper : 66
Fond d'oeil : veines un peu dilatees. Exsudats ;
Lymphographie : Pas d'image d'hypertrophie ganglionnaire ;
Urographie intra-veineuse normale ;
Radiographie d'estomac normale ;
B.K. negatif ;
Indice d'haptoglobine : I,60 ;
Radiographie pulmonaire : Sclérose discrete, sans lésion. Insuffisance diaphragmatique .

2° - Hospitalisation en septembre I968 :

M. VIL. est amaigri, fatigué, et présente une anorexie. L'examen clinique est inchangé.

Biologie : Persistance de l'anémie et de la V.S. accelérée, lymphocytose à 55 %. Pic gamma identique à l'électrophorèse. Protéinémie à 80 g/l donc en augmentation. Ultracentrifugation : Fraction de macorglobuline à I5 S = 24 % et à 2I S = 3,5 %.

3° - Hospitalisation en décembre 1968 : le malade présentant des taches purpuriques. La tension est à 17/8, le pouls à 98.

Des taches rouges, rondes, régulières, de taille variable sont apparues au niveau des jambes et de la face interne des membres superieurs moins nombreuses sur les cuisses, à évolution caractéristique. L'epreuve du lacet est positive.

4° - Mai 1969 : Nouveau bilan.

On note toujours des adénopathies banales.

Les reflexes rotuliens sont diminues et les achiléens faibles. Disparition des taches purpuriques.

Le TTL sous l'influence de P.H.A. est abaisse à 48 % Témoin : 3,2 %.

Essai de traitement par le DUCTON à raison de deux ampoules par jour. Au bout de dix jours, le malade présente un état de choc avec température à 40°.

Tout rentre dans l'ordre deux jours après arrêt du traitement.

A l'électrocardiogramme, bloc gauche.

Biologie :

- Durée de vie des hématies marquées par le radiochrome : T½ = 9 jours (N = 28 ± 4 jours)
- Sidérémie : 80 microg pour 100 ml
- Fibrinénie : 5,4 g/l
- Lipides totaux : 3,80 g/l (N = 5,5 à 6,5 g/l)
- Test de Burstein : 16 U.V. (N = 35 à 40 U.V.)
- Triglycérides : 0,46 g/l (N = 1,40 g/l)
- Cholesterol : 1,05 g/l.

Il existe donc une hypolipémie totale.

5° - Hospitalisation en octobre 1969 :

Le tonus immunitaire (TTL) est très abaissé à 24,9 % Témoin = 0 %.

- Cholestérol : 0,[illegible] g/l
- Cholestérol estérifié : 0,45 g/l
  Rapport estérifié total : 0,5[illegible]
- Radiographies du crâne : pas d'anomalie
- Radiographies pulmonaires : sclérose discrète diffuse avec image d'opacité plus marquée dans la région antéro-interne de la base droite.
- Volume plasmatique : 2,7 L ± 0,25 (N = 1,87 L)
- Volume sanguin total : 5,8 L ± 0,25 (N = 5 L)
- Caryotype ; pas d'anomalie apparente.

6° - Hospitalisation du 3 février au 10 avril 1970 : pour pneumopathie sévère avec fièvre à 39°, toux et expectoration muco-purulente ; on entend des râles crépitants au niveau des bases pulmonaires.

Il existe aussi un purpura au niveau du tiers inferieur de la jambe gauche.

Amelioration de l'état du malade sous antibiothérapie.

Examens complémentaires :

- La V.S. est à 148-150-155 ;
- Globules rouges : 2 800 000
- Globules blancs : 8 800
- Plaquettes : 95 000
- Lymphocytes : 40 %
- Reticulocytes : 1 %
- Test de Coombs negatif ;
- Protéinémie : 82 g/l ; Gamma 2 globulines : 23,5 g/l
  Albumine : 32 g/l ;

- Test de Sia négatif ;
- Scintigraphie hépatique : Foie de dimensions normales ;
- Scintigraphie splénique : Rate profondément enfouie derrière le gril costal ; le bord antero-supérieur est affecté par une encoche régulière ;
- TTL sous l'influence de P.H.A. très abaissé à 25 %, Témoin=0%.

CONCLUSION :

Nous sommes en présence d'une maladie de Waldenström avec une anémie importante chez un sujet amaigri pesant 40 Kg.

Ce malade fait des épisodes d'asthénie et anorexie et présente une insuffisance respiratoire avec des complications bronchopulmonaires aiguës infectieuses.

A l'examen on note seulement des adénopathies.

L'anémie est normochrome, normocytaire, non hémolytique; c'est une anémie par dilution d'où l'abstention de traitement par transfusion. Le nombre de globules blancs est sensiblement normal, il y a cependant une lymphocytose.

Il existe une thrombopénie. A deux reprises apparition de purpura avec signe du lacet positif.

La vitesse de sédimentation est constamment très accélérée.

Le syndrome chimique et anatomopathologique est typique macroglobulinémie et infiltration lymphoplasmocytaire, de plus, ultracentrifugation caractéristique.

Examens complémentaires :

- Hyposidérémie ;
- Hypolipemie et hypocholesterolémie ;
- Tests hepatiques perturbes ;
- Test de Sia est negatif ;
- Le caryotype est normal ;
- Fond d'oeil avec alteration mais sans les eléments d'un "Fondus dysprotéinémicus " ;
- TTL abaissé ;

L'evolution est lente et progressive, supérieure à deux ans.

COMPTE-RENDU HISTO-PATHOLOGIQUE DE L. MOELLE OSSEUSE

Dr. HOFFNER-Service Anatomie pathologique CHU-Pr. CAULET

M. VIL. Albert

Biopsie du 24 mai 1969

Il s'agit d'un fragment prélevé au niveau de la crête iliaque. Il comporte un tissu osseux cortical et medullaire de morphologie sensiblement normale. Les espaces médullaires sont combles par un tissu hemopoïetique très dense avec effacementdes structures cellulo-adipeuses, hyperplasie des différentes lignees megacaryocytaire, erythroblastique et granulocytaire. Il existe par ailleurs une infiltration de cellules rondes appartenant la lignee lymphoïde avec presence d'elements jeunes. A noter egalement la présence d'elements plasmocytaires différenciés. Sur les frottis d'apposition, on retrouve des éléments cellulaires suscités, avec une conformation normale de leur structure et la presence d'élements de type lymphoblastique nombreux avec des nucléoles très apparents. Les etudes histochimiques mettent en evidence une surcharge de certains elements lymphocytaires et lymphoplasmocytaires par un matériel P.A.S. positif.

CONCLUSION :

Moëlle hyperplasique, presence d'une infiltration par des elements lymphocytaires, lymphoblastiques et lymphoplasmocytaires prenant souvent un aspect relativement jeune. Il s'agit d'un etat d'hyperplasie lymphoïde maligne qui s'accorde avec la macroglobulinémie. L'existence de nombreux éléments jeunes, peut faire craindre une evolution leucemique, bien que celle-ci soit rarement observee.

Biopsie du 26 Juin 1969

Biopsie du 12 novembre 1969

Ces biopsies ont été effectuées au niveau de la crête iliaque, le tissu osseux cortical et lamellaire est normal. Au niveau des espaces médullaires on note des aspects sensiblement voisins. Il s'agit d'une infiltration très évocatrice d'une maladie de WALDENSTRÖM, avec persistance d'éléments jeunes, mais l'infiltration apparait beaucoup plus riche en éléments lymphoplasmocytaires et plasmocytaires différenciés, que sur la biopsie précédente.

Biopsie du 19 Mars 1970

Ce fragment biopsique a été prélevé sur la crête iliaque postérieure. On retrouve l'infiltration constatée sur les biopsies précédentes, elle est ici plus diffuse et s'accompagne par ailleurs d'une production fibrillaire. On note en effet, une hyperplasie réticulinique péri-vasculaire et au sein des infiltrats, sous forme de trabécules ou de travées réticuliniques, isolant des groupes de 5 à 6 éléments cellulaires.

CONCLUSION :

Infiltration lymphoplasmocytaire qui s'est accentuée, apparition d'une production fibrillaire, pas de modification des caractères histochimiques des éléments.

OBSERVATION N° 5

M. BOR., âgé de 55 ans, est adressé par son médecin en clinique chirurgicale pour anémie aiguë. On met en évidence une anémie hémolytique. Après avoir éliminé un problème chirurgical digestif par une radiographie de l'estomac et un lavement baryté, le malade est adressé dans le service le IO mars I969.

Histoire clinique :

M. BOR., retraité, ancien militaire aux colonies, a présenté au mois de janvier un état grippal assez marqué avec bronchite. Episode grippal fébrile, isolé, avec toux sèche chez un malade qui fait facilement des poussées de bronchite l'hiver ; guérit par antibiotiques et fortifiants.

C'est seulement au décours de la convalescence que les symptômes sont apparus :
- Asthénie très importante avec sensation de faiblesse dans les jambes ;
- Pâleur intense généralisée ;
- Un épisode syncopal accompagné de sueurs profuses ;
- Mais pas d'anorexie ni d'amaigrissement.

L'anamnèse ne met en évidence :
- aucun prodrome permettant de soupçonner un état anémique avant janvier ;
- aucune cause extériorisée pouvant expliquer cette anémie de révélation assez brutale, en particulier pas d'hémorragie digestive, pas d'hématurie, ni d'ictère auparavant.

Ce tableau amène le médecin traitant à faire une numération qui confirme l'anémie à I IOO 000 globules rouges. Puis le malade est hospitalisé.

Un premier bilan biologique et radiographique montre :
- Hemoglobine à 5,8 g mais C.H.M. à 24 picogrammes, anisocytose et poïkilocytose ;
- Legère leucopenie à 4 000 avec lymphocytose relative à 52 % et 2 éosinophiles ;
- V.S. accélerée à I7-I74-I75 ;
- Bilirubinémie totale 7 mg pour I00 ml, pas de sels ni pigments biliaires dans les urines ;
- Legère diminution de la resistance globulaire ;
- Fer sérique à 200 gamma ;
- Test de Coombs direct positif à I/64ème ;
- Pic gamma à l'electrophorèse et $\frac{\text{Alb.}}{\text{Glob.}} = 0,32$;
- Urée à 0,32 g/l ;
- Glycémie à 0,95 g/l ;
- Pas d'albuminurie ;
- Tests hepatiques normaux. Transaminases normales ;
- Le transit baryté ne montre qu'une gastroduodénite diffuse qui ne semble pas aller avec ce tableau d'anémie sévère.

Par ailleurs, le malade a reçu deux transfusions de globules lavés.

ANTECEDENTS :

Nous notons surtout un paludisme ayant débuté en I950 et dont plusieurs crises recurrentes ont progressivement disparu en cinq ans environ.

Pas d'amibiase.

Frequence d'épisodes de "crises de foie" à type de pesanteur de l'hypochondre droit, avec vomissements bilieux.

Le malade n'a pas reçu d'autre thérapeutique que celle citée pour son syndrome grippal.

On ne note pas de maladie hématologique dans sa famille.

L'EXAMEN confirme l'anemie ; pâleur intense cutanéomuqueuse, mais sans dyspnée avec une tension artérielle depuis janvier autour de IO ; pas d'ictère.

Examen cardio-vasculaire :

Pas d'antécedent. Pas de signe fonctionnel en dehors de la syncope deja citée. A l'auscultation, bruits du coeur sourds mais réguliers, tension à Iɔ/8, pouls à 90. Les pouls périphériques sont perçus. Il n'y a pas d'oedème des membres inférieurs.

Examen pleuro-pulmonaire :

Le malade tousse encore mais il n'a jamais craché. L'auscultation et la percussion sont normales.

Examen digestif :

Pas de symptomatologie douloureuse ; le transit est normal. La palpation objective une hepatomegalie importante à quatre travers de doigt, non douloureuse, ferme ; la face antérieure est lisse et regulière ; le bord inférieur est net et tranchant.

On ne trouve pas de rate palpable, mais l'aire splénique semble augmentee à la percussion.

Au toucher rectal, le lobe droit prostatique est legèrement augmenté de volume mais de consistance normale.

Il n'existe pas de dysurie, et les urines sont normales.

L'examen neurologique est normal.

Les réflexes ostéotendineux sont cependant assez faibles.

Le reste de l'examen est negatif :

- pas d'adénopathie ;
- rien du point de vue cutanéomuqueux et ostéoarticulaire.

CONCLUSIONS de la première hospitalisation et evolution :

Les problèmes diagnostiques sont alors (I2 mars I969) centrés autour d'une cytopenie périphérique d'apparition brutale et recente, sur un terrain de sclérose hépatique modérée sans signe clinique d'hypertension portale. La spoliation ayant été récusée, reste le problème de l'hémolyse ; mais surtout on est oriente a ce moment par le resultat d'une ponction sternale (voir compte-rendu) ; aplasie medullaire complète ; et le 3 avril, il est conclu à une leucose aiguë lymphoblastique dans sa forme aplasique.

Sous traitement corticoïde, il se manifeste alors une remission peripherique, cependant que l'infiltration médullaire persiste.

Le I8 avril, en accord avec le centre anti-cancéreux puisqu'il y a rémission complète sanguine et medullaire, on décide l'arrêt de la corticothérapie et la poursuite d'un traitement d'entretien par le methotrexate à raison de deux injections par semaine.

Le traitement paraît bien toléré tant sur le plan biologique que clinique.

Le I4 mai I969, sortie du malade qui sera sous surveillance externe et recevra du methotrexate deux fois par semaine. Cependant un problème est soulevé par la mise en évidence d'une macroglobulinémie.

M. BOR . sejourne chez lui un mois, mais il doit être rehospitalisé le I8 juin pour mauvais état général, anémie à I 800 000, poussée fébrile à 40°, traduisant un état infectieux. Le malade est obnubile. Il existe une expectoration nécrotique et inflammatoire. Il présente dès lors une infection pulmonaire probable avec etat général très alteré. Il est traite par antibiotiques, tonicardiaques, perfusion (hémisuccinate d'hydrocortisone, repris ensuite par prednisone) et trois transfusions sanguines.

Le 26 juin 1969, amelioration, mais gorge douloureuse traitee par mycostatine. Il persiste des courbatures, et des râles diffus dans les deux champs pulmonaires.

Les radiographies pulmonaires montrent une opacité arrondie de la region parahilaire superieure droite, des hiles arborescents et un comblement des deux bases. Les tomographies confirment une opacité ovale dans la region suscissurale à droite ; il n'y a pas d'adenopathie.

En août, il presente des aphtes buccopharyngées et une cystite.

Sur avis du centre anti-cancereux, le 6 juillet, relais du méthotrexate par Oncovin (½ ampoule IV une fois par semaine) et Purinethol, (2mg par jour, soit 4 comprimés), mais arrêt de ce traitement le Ier août. La prednisone sera poursuivie jusqu'à la sortie le II septembre.

Pendant ce temps, chose remarquable, on assiste à l'accentuation de la dysglobulinemie (protéines totales à 96 g/l, dysglobulines à 45 g/l) et la biopsie de crête iliaque est semblable à celle d'une leucose lymphoïde chronique.

En janvier 1970, M. BOR. presente un épisode grippal avec fièvre a 39°5 mais sans grande alteration de l'état général.

En mars, affection pulmonaire avec foyer de râles crepitants au niveau de la base gauche. Radiographie : persistance d'une image excavée à la partie moyenne du champ droit.

En mai, etat general satisfaisant, pas d'amaigrissement. Examen clinique normal. Taux d'uricémie augmente (86 mg/l). Pas de traitement.

Biologie et examens complementaires :

Hematologie :

Anemie au départ donc très accentuée ; hyperchrome, avec anisocytose et poïkilocytose, hemolytique avec une sidérémie elevee, un test de Coombs direct positif, recherche de stercobilinogène fécal très positive, mais bilirubine normale. Suivant l'evolution, anemie souvent importante mais le nombre de globules rouges sera variable et influencé par les traitements depuis octobre I969, tendance à se stabiliser autour de 4 500 000 sauf pendant les episodes de surinfection.

Le taux de rèticulocytes est bas au départ, plus elevé lors du traitement antimitotique et de la corticotherapie.

Le nombre de globules blancs est aussi, bas au départ variable ensuite, puis sensiblement normal. Il y a lymphocytose nette jusqu'à 70 % et plus. Hypersidérémie à plusieurs reprises. Test de Coombs negatif en février I970.

Hemostase :

Le nombre de plaquettes est bas au départ (20 000) ne dépassant jamais I00 000 ; donc, thrombopenie parfois très basse (I5 000).

Dernier taux en avril I970 : 40 000.

La retraction du caillot est incomplète mais le signe du lacet est negatif et les temps de saignement et de coagulation sont normaux. La fibrinemie est normale.

La vitesse de sedimentation est très accélerée tout tout au cours de l'evolution. En avril I970, amelioration à 90-II5-II8.

Syndrome chimique :

- l'électrophorèse (22 mars 1969) montre une dysglobulinémie très intense avec baisse des gamma globulines sous-jacentes, protéines totales à 81 g/l, gamma 2 globulines à 24,5g/l.

Evolution de la dysglobulinémie au cours de l'hospitalisation : 51,5 g/, puis 45 g/l, et 54 g/l ; et de la protidémie totale : 96 g/l, 92 g/l, et 94 g/l, légère amélioration en décembre 1969 : 27,5 g/l pour 87 g/l.

- L'immuno-électrophorèse du 2 avril 1969, révèle que la dysglobulinémie est une macroglobuline IgM, le 2 juin 1969 toujours dysglobuline IgM. Les arcs IgG et IgA ont tendance à diminuer.

- Le test de Sia est négatif.

Histopathologie :
Voir comptes-rendus.

Autres examens :

- Urines : albuminurie peu élevée ;
  trace de dysglobuline ;
- Urée jusqu'à 0,60 g/l ;
- Uricémie élevée ;
- Calcémie : 101 mg/l, mais hypocalciurie très marquée ;
- Tests hépatiques perturbés : Lac Lagan : 58 U.V.
  Gros : 1,7 ml
  Popper : 52 U.V.
- Hypocholestérolémie : 1,70 g/l (avril 1970) ;
- Indice d'haptoglobine normal ;
- Fond d'oeil normal ;

- ... -

- Le caryotype pratiqué à partir des leucocytes du sang ne présente pas d'anomalie appréciable ;

- La radiographie du squelette est à peu près normale ;

- Le TTL à la phytohémagglutinine est inférieur à la valeur normale, soit taux de transformation sous l'influence de P.H.A. : 41,6 % ; Témoin : 1,8 %.

CONCLUSIONS :

Le début de l'affection de ce malade a été brutal, marqué par une anémie aiguë hémolytique. Devant ce caractère grave de l'anémie et le résultat de la ponction sternale, elle a été considérée comme une atteinte leucémique aiguë. Mais l'évolution lente et les autres résultats en particulier dysglobulinémie et macroglobulinémie, ainsi que la biopsie de crête iliaque, amenèrent à reviser ce diagnostic et à ne plus parler que de maladie de Waldenström.

Dans cette observation, nous notons en effet des différences avec les deux précédentes observations.

La maladie s'est manifestée chez un sujet encore jeune et à l'état général satisfaisant, mais présentant des épisodes aigus plus graves.

A l'examen on doit relever une hépatomégalie mais pas de ganglion ni de splénomégalie palpable ; pas d'accident hémorragique non plus.

Les examens complémentaires présentent d'une part des similitudes : tests hépatiques perturbés, hypocholestérolémie, TTL abaissé, fond d'oeil et caryotype normaux ; d'autre part des différencies : hypersidéremie à plusieurs reprises au début hyperuricémie, hypocalciurie.

CONCLUSION (Suite)

Interessante est l'infiltration lymphoïde importante qui rappelle à l'anatomopathologiste une leucémie lymphoïde chronique, mais il existe à côté des éléments lymphoplasmocytaires et plasmocytaires en faveur d'une maladie de Waldenström.

[illegible] du 19 mars 1969 (H. B. R.)

La ponction sternale ramène un suc médullaire pauvre en fragments médullaires. L'examen cytologique montre une aplasie complète du tissu hémo-poiétique et une infiltration par des cellules leucosiques à morphologie lymphoblastique. Cependant on rencontre aussi quelques éléments monocytoïdes qui ne se voient pas dans les leucémies aiguës lymphoblastiques pures.

Conclusion : Leucémie aiguë avec aplasie médullaire totale.

PONCTION STERNALE du 20 mars 1969:

I° - L'aplasie médullaire est tout à fait la même que lors du précédent examen.

2° - Cependant sur ces frottis le pourcentage de cellules leucosiques est nettement plus faible. On ne retrouve plus que quelques rares cellules typiquement malignes.

Conclusion : Aplasie médullaire totale, rares cellules leucosiques.

COMPTE-RENDU HISTO-PATHOLOGIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

Dr. HOFFNER -Service Anatomie Pathologique CHU-Pr. CAULET

M. BOR. Pierre

BIOPSIE N° I du 19 août 1969

Il s'agit d'un fragment prelevé au niveau de la crête iliaque à sa partie anterieure. Il s'agit d'un fragment osteo-medullaire avec un tissu osseux, cortical et lamellaire normal. Au niveau des espaces medullaires on note une hyperplasie importante du tissu hemopoïetique, il existe par ailleurs de nombreuse petites zones d'erythrodiapédèse. Les différentes lignées sont representees et on note une érythroblastose importante en foyers multiples. La lignee granulocytaire est sensiblement normale, avec predominance d'elements jeunes (aspect de regeneration). La lignee mégacaryocytaire apparait pauvre. Au sein du tissu hémopoïetique on remarque des infiltrats lymphocytaires, en foyers multiples, realisant l'aspect de nodules lymphoïdes hyperplasiques. On retrouve par ailleurs au sein des elements normaux de la moëlle osseuse quelques lymphocytes dispersés, associés à des éléments lymphoplasmocytaires et plasmocytaires differencies. Les colorations de la réticuline montrent une charpente reticulinique moderement accentuee, et mettent bien en évidence les multiples îlots d'hyperplasie lymphocytaire.

CONCLUSION : Il s'agit d'une moëlle érythroblastique, quelque peu hémorragique par endroits, mais surtout compotant une infiltration lyphocytaire nodulaire, réalisant l'aspect d'une leucemie lymphocytaire chronique.

BIOPSIE N° 2 du 28 avril 1970

Le fragment a été prélevé au niveau de la crête iliaque. Le tissu osseux est normal. Les espaces médullaires sont le siège d'une infiltration lymphocytaire qui revêt ici un aspect nodulaire. L'aspect est très voisin de la biopsie précédente, mais ici il n'y a pas d'hyperplasie de la lignée érythroblastique et les lignées granulocytaire et mégacaryocytaire sont sensiblement normales.

Sur les frottis d'apposition, on retrouve des éléments lymphocytaires bien différenciés avec présence également de quelques éléments lymphoplasmocytaires, au niveau desquels l'étude cytochimique montre dans certains éléments la présence d'un matériel PAS positif cytoplasmique très inconstant nucléaire.

CONCLUSION : L'infiltration lymphoïde et lymphoplasmocytaire réalise un aspect qui est habituellement rencontré dans les leucémies lymphocytaires chroniques. Il n'y a pas de diffusion importante du processus par rapport à la biopsie précédente.

B - COMMENTAIRES

I - ETIOLOGIE CLINIQUE

- La fréquence de l'affection n'est pas importante elle est trois fois plus faible que celle du myélome multiple (FINE, Bibliog.I2). Cependant, elle pourrait être plus souvent reconnue sans la banalité de son expression clinique et l'âge avancé des malades.

- C'est une affection du sujet âge qui se manifeste le plus souvent au-dessus de 50 ans. Mais elle se rencontre aussi chez des sujets plus jeunes où il semblerait que l'atteinte soit plus grave, comme c'est le cas pour notre troisième observation. Enfin, l'appreciation du début vrai est impossible.

- La prédominance est masculine, la maladie atteignant trois fois plus souvent l'homme que la femme ; sur nos trois cas, deux hommes pour une femme.

II - LES SIGNES CLINIQUES

a) Symptômes révélateurs :

Leur banalite caractérise l'etude clinique de la maladie de KAHLER-BOZROW.

- L'asthenie est un des principaux signes revélateurs souvent accompagnée de pâleur du sujet, traduisant le rôle de l'anemie. Elle est progressive mais souvent déclenchée par un épisode infectieux grippal ou pulmonaire s'aggravant ensuite, et persistant plus que ne le voudrait cette cause.

Le malade consulte à cette occasion, mais il est plus que probable que la maladie existait déjà et que l'épisode infectieux venant se greffer sur ce fond morbide n'en est que plus marqué et durable par ses conséquences.

Ce signe revelateur est en réalité plus une expression du terrain de ces malades qui se prête facilement aux complications du fait de la déficience de leur tonus immunitaire. Ce fut le cas pour nos deux premiers malades, Mme FRE. et M. VIL.

Cette asthenie prolongee incite à demander des examens complementaires qui révèlent en premier lieu l'anémie et une vitesse de sedimentation élevée ; dès lors, on poursuit les investigations par une electrophorèse plasmatique.

- Par contre, notre troisième observation est un exemple de début brutal avec atteinte de l'état général, forte asthenie et anemie aiguë. Ces cas, à début brusque, posent des problèmes diagnostiques d'abord mais aussi des problemes évolutifs. M. BOR. a presenté une anemie hemolytique et une aplasie medullaire avec presence de cellules "leucosiques" faisant conclure à une leucémie aiguë. Ce n'est qu'après traitement par chimiotherapie donnant lieu à une remission que sont devenus apparents les signes d'une maladie de WALDENSTROM

- Au total, asthènie, anèmie et atteinte de l'état general, à l'occasion d'une surinfection, sont les signes habituels de découverte de la maladie. Mais ces signes ne sont pas toujours très apparents et la decouverte de "Waldenström asymptomatiques" pourrait être plus fréquente. Un examen systèmatique peut mettre en evidence une forte accélération de la vitesse de sédimentation et faire alors demander une électrophorèse.

b) Autres manifestations cliniques et complications :

Les hemorragies sont citees par les premiers auteurs comme etant un élément presque constant de la sumptomatologie.

Elles sont plus à considérer actuellement comme une complication. Leurs caractères sont ceux de petites hémorragies récidivantes : epistaxis en premier lieu, des gingivorragies parfois ou simplement des manifestations purpuriques des membres inférieurs que nous avons constatees à deux reprises chez un de nos malades (2ème observation). Les hemorragies viscérales sont rares. L'hémorragie cerebromeningee est un mode d'évolution terminale.

Les infections repétees sont plus rares que dans le myélome. Cependant deux de nos malades presentent fréquemment des complications broncho-pulmonaires febriles. M. BOR. a même une atteinte pulmonaire visible radiographiquement. Ce dernier a aussi presente un episode infectieux aigu correspondant à une aggravation de la maladie.

Les complications nerveuses sont surtout oculaires avec fond d'oeil caracteristique montrant l'aspect de veines dilatées"en chapelet de saucisses" que nous n'avons pas retrouvé. Les atteintes neurologiques periphériques sont variées.

Au contraire du myélome, l'atteinte rénale est rare, de même les lesions osseuses. Nous relevons une urée sanguine élevée chez Mme FRE. et une osteoporose senile diffuse pour M. VIL.

De nombreuses autres manifestations sont relevées dans la littérature : par exemple atteinte cutanee liee à des infiltrations lymphoïdes ou à une cryoglobulinemie. Citons aussi des complications digestives rares, l'association avec une arthrite rhumatoïde, une amyloïdose et des cancers épithéliaux.

c) Examen clinique :

- Une splénomégalie est de constatation fréquente, en general peu volumineuse. On voit aussi, associee ou non,

à la splenomegalie, une hépatomegalie. Nous n'avons pas objectivé de grosse rate, mais une hépatomegalie franche chez M. BOU.

- Les adenopathies se rencontrent souvent ; elles sont variables : superficielles, generalisees ou non , elles sont le plus souvent banales ou profondes, découvertes par lymphographie ; rien dans nos observations.

- Notons encore une diminution des reflexes, des oedèmes des membres inférieurs ; finalement un examen physique modeste.

L'examen clinique est par ailleurs le plus souvent négatif, et il faut faire appel aux examens complementaires.

III- Les SIGNES BIOLOGIQUES

Ils relèvent en partie de l'hyperprotidemie :

- La protidemie est peu elevée au debut de la maladie, mais elle peut atteindre des taux tres élevés. C'est en tout cas un signe important a surveiller au cours de l'evolution. Nous avons remarqué son augmentation chez nos trois malades, soit progressivement, soit au moment d'une complication.

- Elle implique une dysglobulinemie. Notons la présence constante de la dysglobuline a des taux variables dans le sérum ; mais elle est pratiquement absente des urines.

Nous avons insisté sur les signes hématologiques, ils sont classiquement lies à l'hyperprotidemie, expliquant :

. la vitesse de sedimentation accélérée ;
. l'hyperviscosité sanguine ;
. La disposition des hématies en rouleaux ;
. l'hémodilution ;
. et même les oedèmes periphériques.

- Insistons cependant sur les aspects particuliers que peut prendre l'anemie. Ce fut le cas pour M. BOR. ; il a presente une anemie hemolytique anicterique mais avec test de Coombs positif. La question reste posee de connaitre le rôle joue par les anticorps auto-immuns dans cette maladie. Ce mode anemique affecterait le plus souvent des sujets jeunes. A ce propos, signalons d'autres affections auto-immunes associées à une macroglobulinemie : arthrite rhumatoïde le plus souvent, exceptionnellement thyroïdite de Hashimoto ou syndrome de Sjögren ...

- L'hyperprotidémie peut encore expliquer :

. les signes sensoriels : retinite et atteinte de la VIIIème paires de nerfs crâniens ;
. le coma hyperprotidique ;
. les hemorragies importantes par thrombopathies ;
. l'insuffisance cardiaque.

- Dans nos trois observations, nous trouvons une baisse de cholestérol total. Cette notion est classique mais reste inexpliquee.

- Par contre, si la vitesse de sédimentation est constamment accélérée a des chiffres très importants, le syndrome biologique d'inflammation reste sensiblement normal. Nous n'avons pas vu de modifications des alpha 2 globulines, de la fibrinémie ou de l'indice d'haptoglobine sauf chez M. BOR. au cours de la phase critique qu'a présenté ce malade.

- Par ailleurs, au cours de cette étude, nous avons étudier systematiquement le tonus immunitaire par la pratique du Test de Transformation des Lymphocytes sous l'influence de phytohémagglutinine. Il est abaissé de façon constante et chez un de nos malades, M. VIL., il baisse progressivement.

La transformation des lymphocytes in vitro fait l'objet de nombreuses recherches, en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique. L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer les corrélations existant entre le TTL, la lymphocytose et la gravité de la maladie.

Néanmoins le TTL nous est apparu comme un élément de pronostic.

IV - MODALITES EVOLUTIVES :

Elles ne sont pas univoques. Nos observations illustrent les trois principales modalités.

- Forme latente : elle correspond à une maladie de Waldenström de découverte fortuite. Nous ne connaissons pas encore complètement son devenir.

- Forme chronique : elle se traduit par un affaiblissement progressif sur une longue durée, pendant des années, l'anémie etant peu importante au début. Par la suite, amaigrissement et accentuation de l'anémie dont dépend le pronostic. C'est le cas de notre première observation.

- Forme chronique avec complications : elle correspond à la forme typique, à celle qui a été le plus souvent décrite. L'évolution y est toujours lente, d'une durée "apparente" moyenne de cinq ans. Asthénie et anemie plus importantes, s'aggravant par poussées successives et laissant apparaître des complications. Notre deuxième observation correspond à cette forme : M. VIL. vit pratiquement au lit ; il presente des complications broncho-pulmonaires et purpuriques à répétition ; son anémie s'aggrave parallèlement.

L'évolution terminale survient le plus souvent par insuffisance cardiaque congestive ou par hémorragie cérébrale.

- Forme à évolution maligne : elle est moins fréquente. Le mode et la cause de cette évolution sont variables. Il va s'en dire que la durée de vie y est plus limitée : par exemple maladie de Waldenström à évolution leucémique ; nous l'avons constaté chez M. BOR., par un début brutal avec un nombre très bas des hématies, et une aplasie médullaire faisant craindre, dès lors, un mauvais pronostic.

Dans la maladie de Waldenström, les formes et l'évolution étant très intriquées et variées, le pronostic est difficile à prononcer et l'attitude thérapeutique difficle à codifier.

V - PRONOSTIC

D'emblée, les signes cliniques s'avèrent insuffisants pour formuler un pronostic. Souvent seule l'évolutionpermet de se faire une opinion. Il est évident que si des signes hémorragiques ou une autre complication grave sont de première constatation, le pronostic doit être reservé. Dans la forme classique, le pronostic dépend surtout des affections récidivantes infectieuses et de la façon dont le sujet réagit au fur et à mesure qu'il avance dans sa maladie, marqué en cela par l'aggravation de l'anemie et la cachexie.

Le pronostic doit tenir compte de l'âge généralement avancé des malades et en conséquence l'attitude thérapeutique doit être nuancée. Il parait logique de cherche à traiter plus volontiers les sujets jeunes, pour notre compte, M. BOR.

Les arguments de pronostic, en dehors des signes cliniques :

. la vitesse de sédimentation n'apporte pas d'élément ; de même comme nous venons de le voir le syndrome biologique ;

. l'aspect hématologique joue un rôle certain ; il nous a incité à traiter M. BOR. Ainsi, une forte anémie, une leucocytose, une thrombopenie marquée, sont des éléments de mauvais pronostic. Mais une anemie qui ne réagit pas, c'est souvent le cas, pose un problème décevant ;

. la prolifération lymphoïde devrait être un argument de pronostic valable surtout si elle est chiffrée dans un myélogramme ; mais nous avons vu que son estimation n'était pas toujours facile ;

. la macroglobulinemie présente l'avantage d'une appréciation numerique mais si son augmentation est de mauvais pronostic, elle n'indique pas nécessairement le stade de la maladie.

. enfin, il n'existe pas toujours un parallélisme entre infiltration lymphoïde et macroglobulinémie, les études en immunofluorescence ayant montre que quelques cellules seulement sécrétaient la dysglobuline.

. la surveillance du TTL presente un intérêt nouveau. Sa baisse traduisant la diminution des moyens de défense de l'organisme, son aggravation peut être l'indication d'un traitement.

Il n'en reste pas moins vrai qu'un pronostic est difficile à fixer dans la maladie de Waldenström comme nous avons pu l'observer chez M. BOU. qui a surmonté après traitement une phase de mauvais pronostic apparent.

VI - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Nous les présenterons sous les deux aspects suivants :
- traitement de fond de la maladie ;
- traitement des complications.

a) Traitement de fond de la maladie :

Il répond à la chimiothérapie. Celle-ci vise à la dépression du clone excréteur. Aussi l'efficacité de son action se jugera sur la correction de l'anemie, la diminution du pic globulinique et l'appauvrissement de l'infiltration lymphoïde de la moelle osseuse.

La chimiotherapie, la meilleurs par son efficacité et sa tolérance, est représentée par le chlorambucil (CLORAMINOPHENE)

Le mode d'administration doit être continu et à faible posologie, soit des doses de 4 à 6 mg per os pendant des mois. Ce traitement ne peut être interrompu afin d'éviter le développement d'une résistance. Une surveillance regulière de l'hémogramme doit être établie. Lorsque se manifeste une leucopénie, on peut adjoindre de la Prednisone à faible dose tout en diminuant la posologie du Chlorambucil. L'arrêt ne se fait qu'en dessous de 2 000 globules blancs et à un taux bas de plaquettes.

Sont encore utilises et dans les mêmes conditions, c'est à dire à petite dose et en traitement continu :

. le cyclophosphamide (Endoxan)à raison de 50 à 100 mg, par jour ;
. le melphalan (Alkeran) s'il se manifeste une résistance pour les précédents ; mais son efficacité est moindre que dans les myélomes.

Les indications :

Le problème est de savoir s'il faut traiter toutes les formes de maladie de Waldenström. Alors que la tendance actuelle est de traiter les dysglobulinemies telles que le myélome débutant ou celles qui ne font pas leur preuve, il semble qu'il est préférable de s'abstenir pour les formes latentes ou non compliquées de maladie de Waldenström.

Par contre, si des complications apparaissent en même temps qu'une augmentation de la macroglobuline, l'intervention thérapeutique s'impose ; de même pour les formes graves d'emblée.

b) Traitement symptomatiques :

Ils comprennent le traitement de l'anemie et des autres complications.

- Lutte contre l'anémie :

L'anémie représente le symptôme le plus frequent de la maladie mais sa physiopathologie est différente suivant les malades. Aussi, l'attitude therapeutique ne sera pas la même.

Les transfusions ne sont possibles que si l'anémie est vraie. Il faut mesurer le volume globulaire.

Devant une anémie hypochrome par saignement, on prescrira un traitement martial.

Si c'est une anémie par insuffisance de production, une corticotherapie modérée est possible.

Une anémie hemolytique auto-immune est à traiter par la corticotherapie. Dans certains cas, la splénectomie a été preconisée.

- La plasmaphérèse occupe une place particulière. Elle consiste en la soustraction de sang du malade en vue d'extraire le plasma, suivie de la reinjection de ses propres globules rouges. La technique est de faire des plasmaphérèses d'environ un litre de plasma tous les deux jours.

Elle vise à corriger les mefaits causés par l'hyper - viscosité sérique, l'hypervolemie ou un allongement du temps de saignement.

Elle est enfin indiquée comme traitement lors d'une phase critique de la maladie.

- Les autres medications gardent leur indication : par exemple l'antibiotherapie conserve son efficacité lors d'une surinfection. Cependant certaines sont inefficaces comme nous l'avons expérimenté avec le Ducton. De même les gammaglobulines humaines sont peu efficaces. Une médication de cet ordre signifierait pourtant une solution avantageuse pour ces malades au tonus immunitaire altéré.

En dernière analyse, la meilleure indication de traitement s'adresse à des sujets jeunes, de moins de 60 ans, présentant des signes hematologiques importants et un TTL très abaissé, ou à des formes compliquées qui s'aggravent.

Mais à l'avenir de nouvelles médications permettront sans doute de traiter la maladie de Waldenström de façon plus systematique.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'étude de la maladie de Waldenström pose encore des problèmes interessants par son originalité dans son essence et son evolutivité.

En particulier sa longue evolution permet de suivre son traitement d'une part tout en améliorant le sort des malades, et d'autre part de mieux étudier les complications.

Enfin, les formes particulières de la maladie représentent une source de recherche nosologique.

BIBLIOGRAPHIE

I - BASCH A. A propos de 42 observations de macroglobulinémies de Waldenström.
Thèse Med., Paris I966.

2 - BESSIS M., BRETON-GORIUS J. et BINET J.
Etude comparée du plasmocyte et du syndrome de Waldenström. Microscope électronique.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. I963, 3, 2, I59

3 - BILSKI-PASQUIER G. et BERNADOU A.
La macroglobulinémie de Waldenström.
Gaz. Med. I969, 76, 4, 665

4 - BRAUNSTEINER H. FILLINGER K. et PAKESCH F.
Electronenmikroskopische Untersuchung der Plasmazellen in lymphoreticulären Gewebe.
Dtsch. Arch. Klin. Med. I953, 200, 657.

5 - BRITTIN G.M., TANAKA Y. and BRECHER G.
Intranuclear Inclusions in multiple myeloma and macroglobulinemia.
Blood, I96?, 21, ?, ???

6 - BRUNELLE Ph. et DELPECH B.
Méthodes d'étude des protéines sériques.
Gaz. Med. Fr. I969, 76, 4, 653

7 - BURTIN P. La macroglobulinemie de Waldenström.
Vie Méd. I962, II, I567.

8 - CATTAN R., VESIN P., MILSTEIN J., MONSUS J. et BISMUTH V.
Macroglobulinémie de Waldenström. Formes frustres et limites. Sang, I960, 31, 5, 455.

9 - DELPECH B., BUFFE D. et BURTIN P.
Les immunoglobulines humaines (nomenclature - structure-synthèse).
Gaz. Med. Fr. 1969, 76, 4, 669.

10 - FAUVERT R.
Conception d'ensemble des dysprotéinémies, valeur d'orientation des signes cliniques et biologiques usuels.
Ann. Biol. Clin. 1962, 20, 829

11 - FINE J. M.
Les macroglobulines sériques dans la maladie de Waldenström.
Ann. Biol. Clin. 1962, 20, 891

12 - FINE J. M.
Diagnostic biochimique et immunologique du myélome et de la maladie de Waldenström (dysglobulinémie ou hypergammaglobulinémies monoclonales).
Rev. Prat. 1968, 18, II, 1465.

13 - FRANKLIN E. C., LOWENSTEIN J., BIGELON B. et MELTZER M.
Heavy chain disease a new disorder of serum gammaglobulins : Report of the first case.
Amer. J. Med. 1964, 27, 392.

14 - FRUHLING L., PORTE A et ROGER S.
La maladie de Waldenström. Étude d'un cas en microscopies optique et électronique.
Ann. Anat. Path. 1960, 5, I, 508.

15 - GERAUD DE GALLUS J. M.
Contributions à l'étude des manifestations cutanées de la maladie de Waldenström.
Thèse Med. Nantes. 1968.

I6 - GILLY R., CHANFEUIL R., CURCIER H., PARNEIX Y., KERDELHUE H. et ROUX M.

Maladie de Waldenström et leucemie aiguë. (à propos d'un cas) Marseille Med. I969, I06, 7-8, 603.

I7 - GRABAR P., WILLIAMS C. A.

Méthode immunoélectrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques.
Biochim. Biophys. Acta. I955, I7, 67.

I8 - HARTMANN G.

Correlations morphohumorales de la maladie de Waldenström.
Thèse Med. Strasbourg.I96I.

I9 - KAPPELER R., KREBS A. et RIVA G.

Klinik der Makroglobulinämie de Waldenström.
Helv. Med. Acta. I958, 25, 54.

20 - LAFON J.

Contributions à l'étude des lymphoréticulopathies malignes avec dysglobulinémie.
Thèse Med. Marseille, I966.

2I - LE BEUX Y. et GANTER P.

Etude histopathologique et cytologique de la maladie de Waldenström. A propos de 8 cas de macroglobulinémies.
Ann. Anat. Path. I96ó, 8, 2, 377.

22 - LEGER H. et VITAL Cl.

Etude ultrastructurale de lésions amyloïdes associées à une maladie de Waldenström.
Arch. Anat. Path. I969, I7, 2, I25.

2ɔ - MALLARME J.

La pathogénie de la maladie de Waldenström.
Sang I960, 3I, 6, 47I.

24 - MAWAS Cl. et BURTIN P.
Les immunoglobulines humaines. Structure, Classification. Introduction à la pathologie.
Rev. Prat. 1968, 18, II, 1647.

25 - MELKA J. J.
La maladie de Waldenström chez un sujet jeune (Anémie hemolytique auto-immune associée)
Thèse Med. Bordeaux 1968.

26 - MICHON P. et STREIFF P.
La macroglobulinemie de Waldenström.
Masson et Cie., Paris , 1959.

27 - MORETTI G et collaborateurs
L'anomalie chromosomique de la maladie de Waldenström
Ann. Genet. (suppl. Sem. Hôp. Paris) 1965, 8, I, 55.

28 - MURATORE R.
L'hématopoïèse et ses modes courants d'exploration.
Rev. Prat. 1967, 17, 9 bis, 1283.

29 - OLLIER J., MONGIN M., MURATORE R. et DENIZET D.
Etude de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström.
Sang, 1960, 31, 415 .

30 - OLLIER J., MONGIN M., MURATORE R et DENIZET D.
Myélomes, macroglobulinemies et dysglobulinemies voisines
Masson et Cie, Paris, 1961

31 - RENARD G, SARRAUX M. et VERGEZ A.
Les lesions oculaires d'une affection peu connue : la dysglobulinémie maligne hemorragique.
Ophtalmologie, 1956, 121, 157.

32 - ROHR K.

Reaktive retikulosen des Knochenmarkes.
Acta Haemat. I952, 7, 32I.

33 - SELIGMAN M.

Les frontières de la macroglobulinemie.
Acta Hemat. I968, 2, II2

34 - SELIGMAN M. et BASCH A.

Macroglobulinemie de Waldenström
Rev. Prat. I968, I8, II, I695

35 - SOULIER J.P.

La plasmaphérèse
Transfusion, I966, 9, I3I.

36 - SVEHAG S. E., CHESEBRO B. et BLOTH B.

Ultrastructure of gamma M Immunoglobulin and alpha macroglobulin ; electronmicroscopic study.
Science, I967, I58, 933

37 - WALDENSTROM J.

Macroglobulinemia in Immunological diseases.
J. and A. CHURCHILL.
London, W, I965, I, 364.

38 - ZUCKER-FRANKLIN D., FRANKLIN EC et COOPER N. S.

Production of macroglobulins in vitro and a study of their cellular origin.
Blood, I962, 20, 56.

39 - ZOLLINGER H. U.

Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström.
Helv. Med. Acta. I958, 25, I53